

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Istilah diabetes mellitus (DM) diperoleh dari bahasa Latin yang berasal dari kata Yunani, yaitu diabetes yang berarti pancuran dan mellitus yang berarti madu (Wijayakusuma, 2004). Diabetes mellitus merupakan suatu sindrom dimana metabolisme karbohidrat, lemak dan protein terganggu yang disebabkan oleh berkurangnya sekresi insulin (Guyton and Hall, 2006). Kurangnya sekresi insulin menyebabkan kadar glukosa darah meningkat dan melebihi batas normal jumlah glukosa yang seharusnya ada dalam darah. Kelebihan glukosa tersebut akan dibuang melalui urin (gejala penyakit diabetes mellitus) (Wijayakusuma, 2004).

Diabetes mellitus telah menjadi penyebab kematian terbesar kelima di dunia. Setiap tahunnya prevalensi DM semakin meningkat baik di Indonesia maupun di dunia. Pada tahun 2010 prevalensi DM di dunia mencapai 6,4% atau sekitar 285 juta kasus dan akan diperkirakan naik 7,7% atau sekitar 439 juta kasus pada tahun 2030 di seluruh dunia. Indonesia sendiri menempati urutan ke-9 dalam estimasi epidemiologi DM dunia pada tahun 2010 dengan 7 juta kasus dan akan terus naik menjadi urutan ke-5 pada tahun 2030 dengan 20 juta kasus (Shaw *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2010).

Pada kondisi DM dimana didapatkan sejumlah insulin yang kurang atau pada keadaan dimana kualitas insulinnya tidak baik (resistensi insulin). Meskipun insulin dan reseptor ada, tetapi karena adanya kelainan di dalam sel dimana pintu masuk sel tidak dapat terbuka maka glukosa tidak dapat masuk sel untuk dibakar (dimetabolisme). Akibatnya glukosa tetap berada di luar sel, hingga kadar glukosa darah meningkat (Soegondo dkk, 2009). Berdasarkan etiologinya, DM diklasifikasikan menjadi dua

tipe utama yaitu DM tipe I dan tipe II. DM tipe I diperantarai oleh degenerasi sel β -Langerhans pankreas yang diakibatkan oleh infeksi virus, pemberian senyawa toksin, diabetogenik (streptozotosin, aloksan), atau secara genetik (*wolfram syndrome*) yang mengakibatkan produksi insulin sangat rendah atau berhenti sama sekali (kurangnya sekresi insulin). Hal tersebut mengakibatkan penurunan pemasukan glukosa dalam otot dan jaringan adipose (Nugroho, 2006). Pada DM tipe I terjadi penurunan massa sel β 70-80% (Cnop, *et al.*, 2005). DM tipe II meliputi lebih dari 90% dari semua populasi diabetes. DM tipe II disebabkan oleh dua hal yaitu penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin (resistensi insulin) dan penurunan kemampuan sel β -pankreas untuk mensekresi insulin sebagai respon terhadap beban glukosa (Nugroho, 2006). Resistensi insulin dapat disebabkan oleh gangguan pre reseptor, reseptor dan post reseptor. Gangguan pre reseptor dapat disebabkan oleh antibodi insulin dan gangguan pada insulin. Gangguan reseptor dapat disebabkan oleh jumlah reseptor yang kurang atau kepekaan reseptor yang menurun. Sedangkan gangguan post reseptor disebabkan oleh gangguan pada proses fosforilasi dan pada signal transduksi di dalam sel.

Pada DM tipe II, sangat erat kaitannya antara resistensi insulin, keadaan hiperglikemia dan kerusakan sel β -pankreas. Pada awalnya, resistensi insulin belum menyebabkan diabetes klinis dimana sel β masih mampu mengkompensasi pada kadar glukosa puasa 80-140 mg/dl, sehingga terjadi hiperinsulinemi (kadar insulin meningkat tajam). Kenaikan kadar insulin plasma ini dapat diinterpretasikan sebagai usaha pankreas yang mulai terganggu dalam mengimbangi kenaikan glukosa. Namun, jika kadar glukosa puasa >140 mg/dl maka kadar insulin tidak mampu meningkat lebih tinggi lagi. Pada tahap ini mulai terjadi kelelahan sel β -pankreas menyebabkan fungsinya menurun. Pada saat kadar insulin puasa dalam darah mulai menurun, maka efek penekanan insulin terhadap

produksi glukosa hati mulai berkurang sehingga produksi glukosa hati makin meningkat dan mengakibatkan hiperglikemi pada kondisi puasa (Merentek, 2006). Pada DM tipe II, sel β hilang sebanyak 25-50% (Cnop, *et al.*, 2005).

Faktor-faktor yang dapat menurunkan fungsi sel β -pankreas antara lain faktor genetik, nutrisi, zat diabetogenik, radikal bebas, menurunnya massa sel β , adanya deposit amilyn dalam sel β dan efek toksik glukosa (Merentek, 2006; Soegondo dkk, 2009; Suarsana *et al.*, 2010). Diabetes ditandai dengan perubahan progresif pada pulau Langerhans, perubahan tersebut berupa berkurangnya sekretori granula insulin, lepasnya pertautan sel asinar dengan Langerhans, membran sel mitokondria *rupture* (bocor), beberapa mitokondria kehilangan kristae, batas-batas sel tidak jelas, deposisi amiloid 60-70%, nekrosis pada sel β dan inti sel β mengalami kariopiknotis (Suarsana *et al.*, 2010).

Ada berbagai macam terapi pengobatan diabetes mellitus, meliputi terapi insulin, terapi obat antidiabetik oral, ataupun dengan terapi kombinasi (Katzung, 2007). Terapi obat antidiabetik oral antara lain, *insulin secretagogues* (sulfonylurea dan meglitinides), *insulin sensitizer* (biguanid seperti metformin; dan thiazolidinedion), *α -glucosidase inhibitor* (acarbose dan miglitol), DPP-4 inhibitor dan GLP-1 analog (Sitagliptin). Obat antidiabetes oral berguna untuk penderita yang alergi terhadap insulin atau yang tidak menggunakan suntikan insulin. Namun, obat antidiabetik oral juga mempunyai banyak efek samping seperti hipoglikemia hebat, asidosis laktat, luka idiosyncratic pada sel liver, penurunan neurologikal permanen, rasa tidak nyaman pada pencernaan, sakit kepala, pusing berkepanjangan. Berkaitan dengan banyaknya efek samping tidak diinginkan yang ditimbulkan oleh obat antidiabetik oral tersebut, maka para ahli mengembangkan sistem pengobatan tradisional untuk diabetes mellitus yang relatif aman pada penggunaan jangka

panjang. Pengobatan tradisional/herbal berfokus pada penurunan kadar glukosa darah dan menurunkan efek kerusakan penyakit diabetes (Agoes, 1991; Joseph and Jini, 2011).

Salah satu tanaman yang berkhasiat dalam pengobatan diabetes mellitus yaitu *Pterocarpus indicus*, yang dalam bahasa Filipina disebut juga dengan nama *Narra*, atau dalam bahasa Indonesia disebut dengan nama Angsana kembang atau sonokembang. Banyak khasiat dari tanaman Angsana antara lain untuk pengobatan penyakit saluran pernapasan (Batugal *et al.*, 2004); rebusan kulit kayunya digunakan untuk menghentikan diare, mengobati batu ginjal, anemia (Bradacs, 2008); batangnya berfungsi untuk memperbaiki sirkulasi darah (Delang, 2007); antimalaria dan antidiare (Syukur dkk, 2011); getahnya untuk astringensia dan obat luar (sariawan mulut dan luka) (Heyne, 1987; Soedibyo, 1998); dan manfaat terpenting tanaman Angsana dalam penelitian ini yaitu bahwa daun tanaman Angsana memiliki aktivitas antidiabetes (Widowati, 1997).

Kemampuan daun Angsana dalam menurunkan kadar glukosa darah tersebut berkaitan dengan aktivitas biologi senyawa yang dikandung dalam daun Angsana. Menurut Rizvi and Zaid, 2001, senyawa yang aktif menurunkan kadar glukosa darah adalah kelompok polifenol. Senyawa golongan polifenol yang ditemukan pada daun Angsana adalah senyawa (-)-epicatechin. (-)-Epicatechin adalah anggota dari kelompok senyawa catechin yang termasuk dalam flavonoid, yaitu dalam kelompok flavan-3-ols. Flavan-3-ols merupakan golongan flavanoid yang memiliki aktivitas antidiabetik (Zaid *et al.*, 2002; Quine and Raghu, 2005; Piero *et al.*, 2012). Epicatechin terdiri dari glikosida dan ester (Piero *et al.*, 2012). Aktivitas antidiabetik (-)-epicatechin ditunjukkan oleh mekanisme aksi (-)-epicatechin yang bersifat insulogenik/memiliki aktivitas seperti aktivitas insulin dimana (-)-epicatechin menstimulasi *uptake* oksigen pada *fat cell*

dan bagian jaringan pada berbagai organ, mampu meningkatkan pembentukan glikogen, serta peningkatan aktivitas eritrosit Ca^{2+} ATPase (Zaid and Rizvi, 2002; Quine and Raghu, 2005; Joseph and Jini, 2011). (-)-Epicatechin juga mampu mempunyai aktivitas *α -glukosidase inhibitor* dimana (-)-epicatechin mampu menghambat enzim α -glukosidase sehingga post prandial hiperglikemik mampu dijaga, sebab dengan penghambatan aktivitas α -glukosidase maka absorpsi glukosa juga terhambat (Tiwari, 2005). Pada beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa (-)-epicatechin mampu menjaga dan memperbaiki sel β -pankreas dari kerusakan dimana epicatechin mampu meregranulasi sel β -pankreas dan mempunyai aktivitas regenerasi fungsi sel β pada induksi diabetes oleh aloksan dan streptozotocin (Joseph and Jini, 2011; Piero *et al.*, 2012). Pada penelitian Quine and Raghu, 2005 juga dikemukakan bahwa (-)-epicatechin mempunyai aktivitas sebagai antiperoksidatif and antioksidan pada induksi aloksan dan streptozotocin pada tikus. Aktivitas tersebut ditunjukkan dengan adanya peningkatan konsentrasi glutathione (GSH) dan peningkatan aktivitas glutathione peroksidase (GPx); penurunan konsentrasi hidroperoksida (HPs); serta peningkatan aktivitas superoxide dismutase (SOD) dan katalase. SOD adalah antioksidan enzimatis yang menurunkan radikal superoksida menjadi oksigen dan hidrogen peroksida. Selanjutnya dua enzim lain, GPs dan katalase dilibatkan dalam reduksi hidrogen peroksida. Pada kondisi diabetes, penurunan aktivitas enzim antioksidan pada jaringan mengawali pembentukan ion superoksida dan hidrogen peroksida yang mana dapat jadi bentuk radikal hidroksil (OH^\cdot). Semakin menurunnya aktivitas enzimatis antioksidan maka konsentrasi HPs semakin tinggi sehingga radikal bebas semakin tidak terkontrol. Peningkatan akumulasi radikal bebas pada DM dapat menurunkan aktivitas enzim antioksidan. (-)-Epicatechin dilaporkan dapat meningkatkan aktivitas enzim antioksidan pada sel diabetes. (-)-

Epicatechin merupakan pemakan radikal hidroksil yang baik, dimana berisi cincin benzene dan senyawa aromatik yang diketahui mempunyai nilai tinggi reaktivitas radikal hidroksil (Quine and Raghu, 2005). Glutation adalah peptida intraselular penting yang banyak fungsi berkisar pada pertahanan antioksidan untuk memodulasi proliferasi sel. Aktivitas hiperglikemia mengawali penurunan GSH yang menyebabkan penurunan pertahanan terhadap stress oksidatif menyebabkan peroksidase lipid pada membran eritrosit (Rizvi and Zaid, 2001). Efek lain (-)-epicatechin yaitu mampu menurunkan konsentrasi substansi reaktif asam tiobarbiturat (TBARS) dimana TBARS mampu meningkatkan kelemahan jaringan dan (-)-epicatechin juga dapat meningkatkan sekresi insulin dengan meningkatkan konversi proinsulin menjadi insulin (Quine and Raghu, 2005; Joseph and Jini, 2011).

Pada penelitian ini akan diteliti aktivitas hipoglikemik ekstrak etanol 70% daun Angsana dan efek perbaikan pada sel β -pankreas setelah diberikan ekstrak etanol 70% daun Angsana melalui pengujian *in vivo* pada tikus putih jantan galur Wistar yang dibuat diabetes dengan induksi aloksan monohidrat secara intramuskular. Penelitian ini berdasarkan pada beberapa penelitian sebelumnya, salah satunya penelitian oleh Suarsana *et al.*, (2010). Dimana pada tikus diinduksi aloksan dosis tunggal menunjukkan perubahan progresif pada pulau Langerhans, perubahan tersebut berupa berkurangnya sekretori granul insulin, lepasnya pertautan sel asinar dengan Langerhans, membran sel mitokondria *rupture* (bocor), beberapa mitokondria kehilangan kristae, batas-batas sel tidak jelas, deposisi amiloid 60-70%, nekrosis pada sel- β dan inti sel- β mengalami kariopiknotis. Pada penelitian yang dilakukan oleh Antonius *et al.*, 2010, tikus diabetes aloksan yang diberikan ekstrak etanol daun *Pterocarpus indicus* dengan dosis 250 dan 450 mg/kg BB memiliki efek penurunan kadar glukosa darah yang sama dengan efek insulin 12,6 IU/kg BB

setelah 7 hari percobaan. Penelitian oleh Chakavarty (1982) menyebutkan bahwa pemberian (-)-epicatechin 30 mg/kg BB (i.p.) dua kali sehari selama 4-5 hari pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan 150 mg/kg BB, dapat menurunkan kadar glukosa darah hingga level normal dan dapat meregenerasi populasi sel beta pada pulau Langerhans.

Pada penelitian ini selain bertujuan untuk melihat aktivitas hipoglikemik tetapi juga melihat perbaikan pada sel β -pankreas sebab sel β -pankreas sangat berperan penting dalam sekresi insulin dimana insulin merupakan hormon yang sangat berperan penting dalam patofisiologi DM. Ekstrak dimaserasi dengan etanol 70% karena senyawa (-)-epicatechin terlarut dalam pelarut polar yaitu etanol 70%. Dosis yang digunakan pada penelitian ini adalah 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB dan 1000 mg/kg BB. Selanjutnya dilakukan pengujian histopatologi sel β -pankreas, sehingga dapat diketahui mekanisme kerja ekstrak etanol daun Angsana pada terapi diabetes mellitus terutama dalam meningkatkan sekresi insulin, meregenerasi fungsi sel β -pankreas dan perbaikan kerusakan sel β -pankreas.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB dan 1000 mg/kg BB ekstrak etanol daun Angsana (*Pterocarpus indicus*) dalam sediaan oral menunjukkan aktivitas hipoglikemik pada tikus putih jantan diabetes mellitus yang diinduksi aloksan?
2. Apakah pemberian dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB dan 1000 mg/kg BB ekstrak etanol daun Angsana (*Pterocarpus indicus*) dapat memperbaiki sel β -pankreas tikus putih jantan diabetes mellitus yang diinduksi aloksan?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mengetahui dosis pemberian ekstrak etanol daun Angsana (*Pterocarpus indicus*) dalam sediaan oral yang menunjukkan aktivitas hipoglikemik pada tikus putih jantan diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.
2. Mengetahui dosis ekstrak etanol daun Angsana (*Pterocarpus indicus*) yang menunjukkan perbaikan pada sel β -pankreas tikus putih jantan diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB dan 1000 mg/kg BB ekstrak etanol daun Angsana (*Pterocarpus indicus*) dalam sediaan oral menunjukkan aktivitas hipoglikemik pada tikus putih jantan diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.
2. Dosis 250 mg/kg BB, 500 mg/kg BB dan 1000 mg/kg BB ekstrak daun Angsana (*Pterocarpus indicus*) menunjukkan perbaikan pada sel β -pankreas tikus putih jantan diabetes mellitus yang diinduksi aloksan.

1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat mengetahui aktivitas hipoglikemik dari ekstrak etanol daun Angsana (*Pterocarpus indicus*) dalam sediaan oral terhadap perbaikan pada sel β -pankreas tikus putih jantan diabetes mellitus yang diinduksi aloksan, serta sebagai landasan penentuan dosis penggunaan ekstrak daun Angsana yang efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah.